

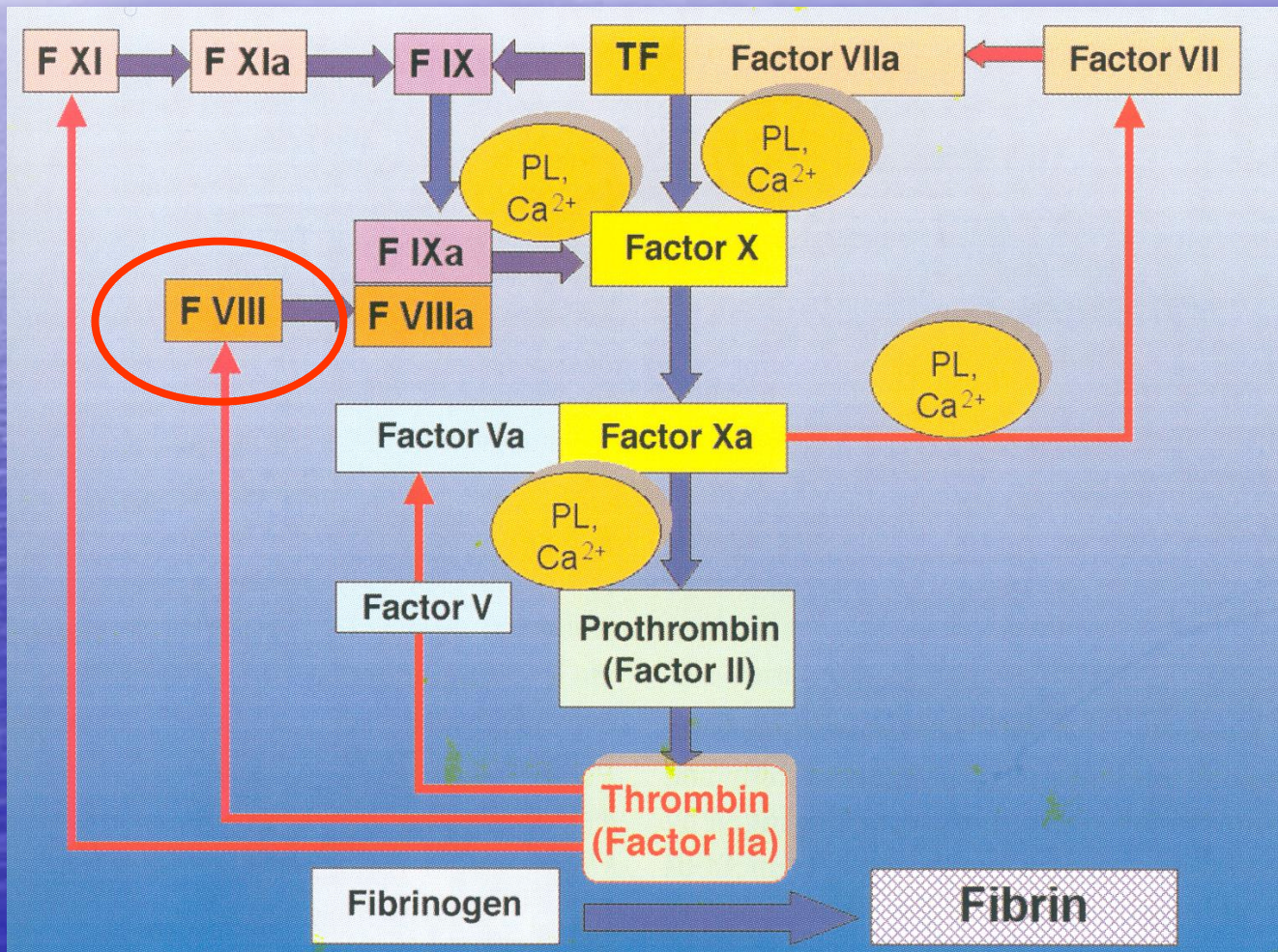
HEMOPHILIE

HEMOPHILIE A (85-90%)

Facteur VIII: STRUCTURE, ACTIVATION ET FONCTION

- Glycoprotéine (320 kD)
- Synthétisée principalement par les hépatocytes
- Stabilisée et protégée par le FvW plasmatique (complexe non-covalent)
- Activation → FVIIIa hétérodimère par thrombine et FXa...
 - *libération de la chaîne légère*
 - *détachement du FvW*
- Co-facteur du FIXa → activation du FX (clivage)
- *Au niveau de surfaces phospholipidiques (plaquettes,...)*

Facteur VIII: STRUCTURE, ACTIVATION ET FONCTION

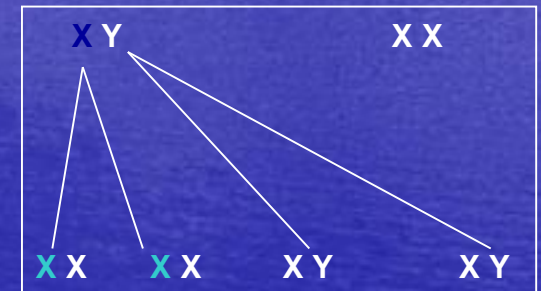


Hémophilie A: génétique

déficit plasmatique hémorragique constitutionnel fréquent

☒ 1 cas/ 5000 naissances mâles en France

- Gène de grosse taille (186 kb)
- Bras long du chromosome X (Xq 28) récessif
 - Les garçons sont hémophiles
 - Les filles sont conductrices
 - L'hémophilie peut être sporadique (mutation ponctuelle)
 - 30% des cas
 - sévères
- *70% des familles présentent des mutations différentes*
 - Recombinaison intron - exon intra-chromosomique
 - 3 types d' inversions de l' intron 22
 - 50 % des familles affectées d' une hémophilie A sévère
 - Substitutions d'une seule paire de bases induisant un message "missense"
 - *Quasi 100% des hémophilies modérées ou légères*



Hémophilie A: clinique I

- Hémophilie majeure
 - Début environ vers 1 an
 - Période NN : apprentissage de la marche
 - Spontanées ou provoquées par 1 trauma minime



Hémophilie A: clinique II

- Hémophilie majeure

1. Hémarthroses

- Grosses articulations (genoux, chevilles, coudes)
- Articulation gonflée, tendue, douloureuse, rouge, chaude = impotencectelle.
- Caractère récidivant : séquelles avec destruction cartilagineuse et amyotrophie.
- Arthropathie hémophilique chronique



Hémophilie A: clinique III

- Hémophilie majeure

2. Hématomes superficiels: ecchymoses «bleus»

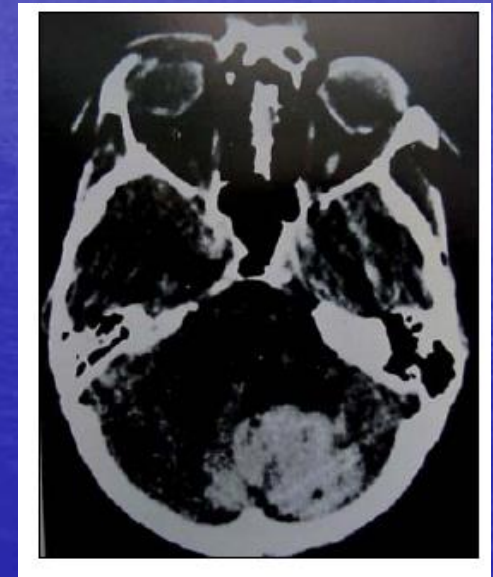
3. Hématomes profonds qui peuvent mettre en jeu:

- Le PN vital:

- Larynx
- plancher de la bouche
- psoas (tableau pseudo chirurgical)
- cérébral.

- Le PN fonctionnel :

- creux axillaire
- loge des avant bras (sddeVolkmann)
- fesse (paralysie du sciatique)



Hémophilie A: clinique IV

- Hémophilie majeure

4. Hémorragies spontanées

- Saignement anormalement abondant lors de coupure
- Hémorragies muqueuses (gingivorragies, épistaxis).
- Hématurie, colique néphrétique par caillot: beaucoup plus rares.

Hémophilie A: clinique V

- Hémophilie modérée et légère
 - Plusieurs formes :
 - Modérées 1-5 %
 - Mineures 5-25 %
 - Frustes 25-30 %
 - hémorragies provoquées +++
 - Extractions dentaires
 - Chirurgie des amygdales

D'où l'importance de contrôler systématiquement le TCA en pré-opératoire ++

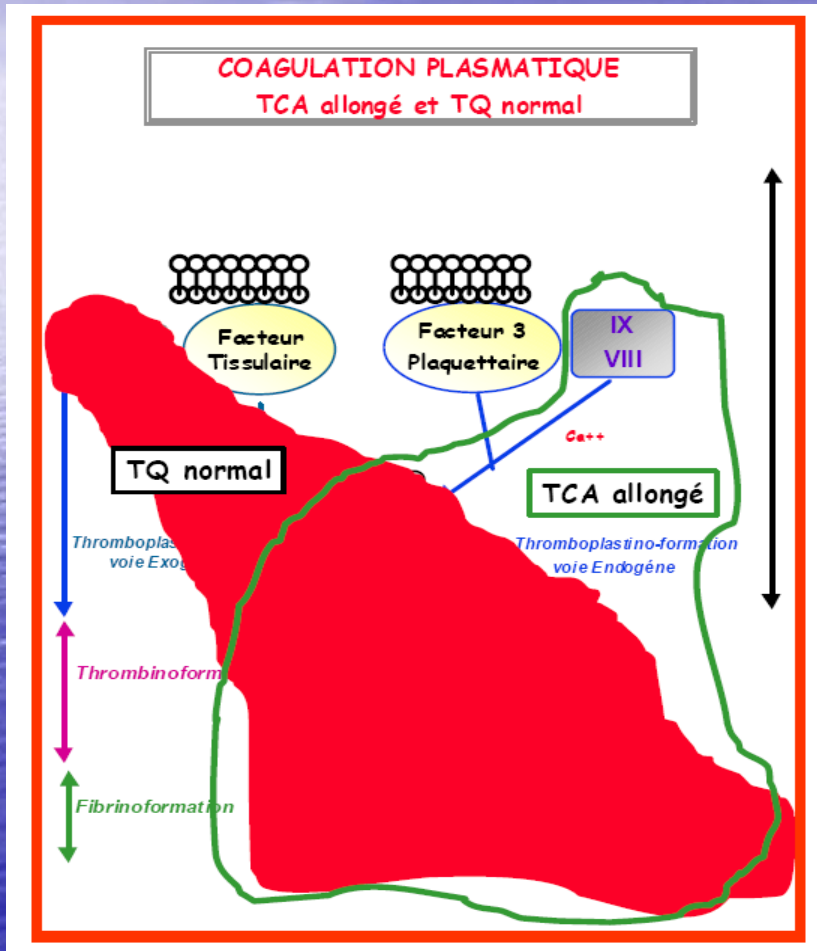
Hémophilie A: clinique VI

Taux	Gravité	Saignements
< 1- 2 %	sévère	fréquents, spontanés
2 - 5 %	modéré	parfois spontanés post- trauma./ chirurgie
5 - 40 %	léger	post- trauma./ chirurgie <i>(risque de surprise)</i>

La relation taux / gravité est néanmoins individuelle

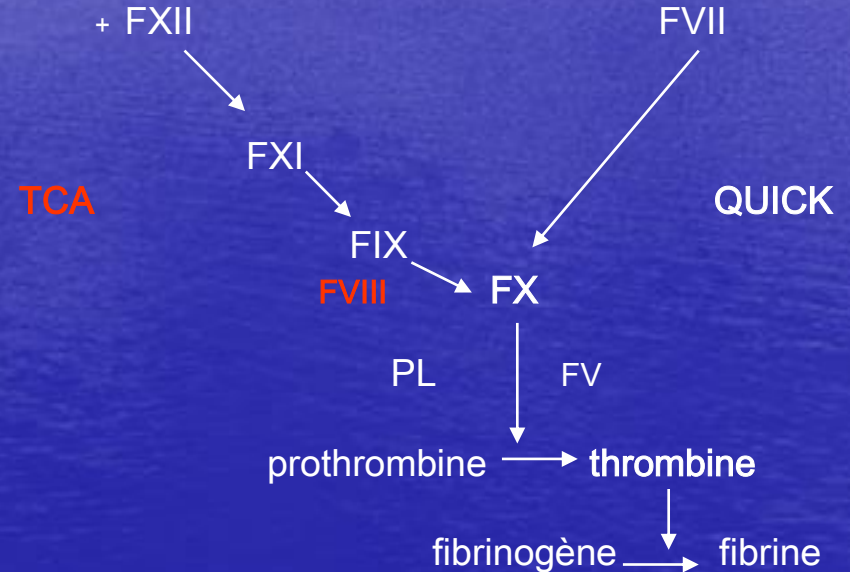
Les hémophiles d'une même famille ont des déficits équivalents

Hémophilie A: diagnostic I



voie intrinsèque
contact in vitro
(kaolin, silice, ac ellagique)

voie extrinsèque
thromboplastine tissulaire



Hémophilie A: diagnostic II

- Hémostase primaire normale ++++
 - TS, numération des plaquettes
 - Fonction plaquettaire (aggrégation à la ristocétine)
- tests de coagulation:
 - allongement isolé du TCA +++
 - Normaux TP, TT, dosage du F
 - Dosage analytique VIII et du IX
 - Epreuve de correction du déficit par mélange plasma déficitaire + plasma normal.
 - Déficit: le plasma témoin corrige le plasma déficitaire
 - ❖ TCA té+Ma normal
 - ACC : inhibition du plasma témoin
 - ❖ TCA té+Ma s'allonge.
 - Puis titrage du déficit

Hémophilie A: Traitement I

PRISE EN CHARGE EN MILIEU SPECIALISE +++++

1. RESPECT des Interdits :

- Pas d'Aspirine, Ticlid, Plavix ou anti-inflammatoires Cox 1
- Ponction ou Chirurgie avec préparation +++
- Pas d'IM

2. Traitement local:

- application de froid : vessie de glace, cryo-cuff
- bandage antalgique (*pas trop compressif*)
- attelle → articulation en position fonctionnelle = immobilisation complète de courte durée
- rééducation dès la fin de la phase aigue



3. Traitement substitutif:

- Urgence+++ ne pas faire attendre le patient

Hémophilie A: Traitement II

PRISE EN CHARGE EN MILIEU SPECIALISE +++++

- Traitement substitutif:

- Produits de substitution

- FVIII dérivé plasmatique

- Factane *DCF*

- F VIII recombinants

- Recombinate *Baxter*

- Kogenate *Bayer*

- Helixate *Aventis- Behring*

- Refacto (*B- deleted*) *Wyeth- Genetic Institute*

- Advate *Baxter*

F VIII	8 - 12 h
F IX	18 - 24 h
FvW RcoF	8 - 12 h

Hémophilie A: Traitement III

PRISE EN CHARGE EN MILIEU SPECIALISE +++++

- **Traitement substitutif:**

- Calcul des doses

- 1 unité = contenu d' 1 ml de plasma frais (100% de FVIII, ...)

$$1\text{u/kg} \rightarrow + 2 \% \text{ circulant}$$
$$\text{dose} = \frac{\text{taux (visé - basal)} \times \text{poids (kg)}}{2}$$

- Taux visé de facteur VIII

	taux	doses
Saignement	FVIII %	u / kg
<i>saign. mineur débutant</i>	> 20	15 - 25
<i>intra-articulaire</i>	30 - 40	25 - 30
<i>intra-musculaire</i>	30 - 40	30 - 50
<i>psoas, ...</i>	60 - 80	> 50
Chirurgie		
. pré- et post op. <10j	+/- 100 % , puis 60 - 80 %	
. post-op.de 10-14 j	30 - 50 %	
<i>selon le type d' intervention et l' évolution clinique</i>		

Hémophilie A: Traitement IV

DOSES DE FVIII A ADMINISTRER ET CONTROLES BIOLOGIQUES

- 1/ J1 - 60 min. pré-op.: bolus IV initial de **3.500 U (ReFacto)**
+ perfusion continue IV **300 U /heure**
- 2/ - 30 min. pré-op. : *dosage du FVIII* → 80 -100 %
- 3/ - 20 min. perfusion IV d' Exacyl 15mg/kg
- 4/ . maintien et ajustement de la perfusion per- opératoire
. *dosage per-op. du FVIII en fonction du taux initial*
. bolus complémentaire si le taux mesuré était insuffisant

- 5/ post- op. J1 → J 4: *taux ciblé de FVIII* → 80-100%
maintien de la perfusion continue de 250- 400 U/ h en fonction des résultats des *dosages de FVIII* à 8h et 16h

- 6/ J 5-14 : *taux ciblé de FVIII* → 60-70% (2 dosages quotidiens au minimum)
habituellement, la perfusion peut être réduite à 150-250 U/ h

- 7/ J 14- 20 : *taux ciblé de FVIII* > 50%

- 8/ par la suite, bolus IV de doses prophylactiques (1250 u – 2500 U x 3 / sem.)
compte tenu de la kinésithérapie quotidienne

Autres contrôles:

- . Recherche d'un anti-FVIII (au moins tous les 2 jours)
- . Hémoglobine et plaquettes tous les jours

Prophylaxie anti-thrombotique: l' HBMP est instaurée en post-opératoire :
Fraxiparine 0,3 ml/j dès le soir de l' intervention → 0,4ml/j dès J 4
→ jusqu'à mobilisation correcte du membre opéré


Dr JL David

Hémophilie A: Traitement V

PRISE EN CHARGE EN MILIEU SPECIALISE +++++

- Médication hémostatique adjuvante
 - DDAVP (Minirin) Tester
 - 0.3 µg/Kg en IV (Max: 20 µg)
 - Réduction de la dose à 0.2 chez la personne âgée ou en cas d'ATCD cardio-vasculaire
 - Pic d'efficacité dans l'heure qui suit la perfusion, répétée SN/ 12 heures
 - Multiplie par 2-6 le taux de FVIII circulant
 - Tachyphylaxie
 - Intervention mineure
 - Voie intra-nasale indisponible en Belgique
 - Restriction des apports hydriques
 - Acide tranexamique (Exacyl)

Hémophilie A: Prophylaxie

F VIII

Malmo 20 - 40 u / kg / 2 j

Dutch 20 - 40 u / kg x 2-3 / sem.

Canada 50 u / kg / sem.
30 u / kg x 2 / sem.
25 u / kg / 2 j

....

Hémophilie A: Les inhibiteurs I

- Ac polyclonaux IgG dirigés contre différents épitopes fonctionnels
- apparition chez **20 - 33 %** des patients traités
 - le plus souvent durant les premières semaines de traitement
- perte d'efficacité des doses habituelles de FVIII
- Test de détection
 - allongement du TCA d'un plasma normal incubé 2h à 37°C avec le plasma suspect
 - **50 % d'activité = 1 U Bethesda**
 - certains Ac échappent au test (ex. inhib. FVIII-FvW)

Hémophilie A: Les inhibiteurs II

- Facteurs de risque d'apparition des inhibiteurs
 - génotypes à haut risque
 - Interaction génotype - immunogénotype
 - Immunisation d' autres hémophiles de la même famille
 - Ethnie
 - Première exposition au FVIII avant l' âge de 2 ans
 - ❖ - *training familial pour retarder l' exposition*
 - ❖ - *recours au FEIBA / r FVII en cas de nécessité ?*
 - Episodes chirurgicaux / infectieux
- Tolérance immune
 - éradication de l' inhib. anti-FVIII chez 90 % des enfants
 - dès son apparition et durant 1 - 3 ans
 - cath. veineux central (*risque infectieux → rép. anamnétique !*)
 - *< 5 UB / ml traitement par FVIII aux doses habituelles*

Hémophilie A: Les inhibiteurs III

- Traitement substitutif en présence d'inhibiteur

< 5 UB FVIII à court terme

Saturation de l'inhibiteur avec des doses massives de FVIII

5 - 10 UB * ou **

Selon l'importance de la réponse anamnesticque au +/- 5ème jour

> 10 UB FEIBA ** / NOVOSEVEN **

Hémophilie A: Les inhibiteurs IV

- Traitement substitutif en présence d'inhibiteur
 - Feiba **Factor Eight Inhibitor By-pass Activity**
 - Concentré de facteur IX, VII, X et II activés
 - 50-100 u/kg toutes les 12 heures
 - En cas de saignements externes, toutes les 6 heures
 - Novoseven
 - Facteur VII recombinant associé à du FT
 - activation des FX et FIX
 - 90-120 µ/Kg/2 heures puis /4-12 heures

Hémophilie A: Les conductrices

- La lyonisation +/- marquée d'un des deux X peut entraîner une activité résiduelle du FVIII variable
 - dans 50 % des cas < 50 %
 - 10 % des cas < 30 %
 - Tendance hémorragique possible
 - DDAVP

CENTRE MULTIDISCIPLINAIRE DE TRAITEMENT DE L'HEMOPHILIE ET DES MALADIES HEMORRAGIQUES

interniste hématologue spécialisé / hépatologue
pédiatre

service de garde permanent
staff infirmier

laboratoire d' hémostasie

physiothérapeute, kinésiste
chirurgien orthopédiste
dentiste

conseil génétique
psychologue (*patient et famille*) / service social

Hémophilie B

Hémophilie B

- Déficit en Facteur IX
- Représente 15-20% des hémophilies
- Bras long du X, récessif
- Allongement du TCA
- Bénéfix
 - Facteur IX recombinant
 - 1 u/kg → + 1% circulant
 - dose = taux (ciblé – initial) x poids (kg)





Maladie de von Willebrand

vWD: Epidémiologie

- Découvert en 1926
- L' estimation de la prévalence de la mal.vW dépend des
 - conditions pré-analytiques
 - critères de diagnostic
- **Prévalence ciblée** Symptomatologie hémorragique suffisante
 - 23 - 113 cas / 1 million
- **Prévalence dans la population générale**
 - Dépistage à partir d'échantillons
 - Critères : symptômes / histoire familiale/ valeur labo.
 - 0.82 – 1,6 % → 1-2 %
- Transmission autosomale à prédominance dominante
 - Pénétrance variable

vWD: Outils diagnostics I

- Quantitative par méthode immunologique : F vW Ag
- Qualitative par turbidimétrie : R*CoF
 - Ristocétine --> agglutination de plaquettes témoin dans le plasma (F vW) à tester
- Electrophorèse des multimères

	Type 1 (70-80 %)	type 2A (10-12 %)	type 2B (3-5 %)	type 2N (?)	type 3 (1-3 %)
vWF : Ag	↘	↘	↘	normal	< 1 %
vWF : RCo	↘	↘ ↘ ↘	↘ ↘	normal	< 1 %
Facteurs VIIIc	↘	N ou +/- ↘	N ou +/- ↘	↘ ↘	3-7 %
agrégation à la ristocétine	absente	absente	augmentée	absente	absente
multimères		 Liaison avec les pq			absents

vWD: Outils diagnostics II

- Facteurs influençant le taux plasmatique de vWF
 - Groupe ABO
 - type O = 75%
 - type AB = 123%
 - Age (augmentation)
 - stress(augmentation)
 - Phase lutéale du cycle menstruel(augmentation)
 - Grossesse(augmentation)
 - Contraceptifs oraux(augmentation)
 - Inflammation / infection (augmentation)

vWD: Type I

- 80% des cas; fréquence globale de +/-1 %
- Déficit quantitatif partiel de tous les multimères normaux
- Transmission habituellement autosomale dominante
- Pauci-symptomatique mais risque chirurgical
- Test au DDAVP: en général, bonne réponse

vWD: Type II

- Anomalies qualitatives dues à différentes mutations
 - 2A déficit en multimères de poids moléculaire élevé
 - 2B multimères ayant une affinité excessive pour le récepteur plaquettaire GPIb/IX
 - 2N défaut de transport du F VIIIc *TCA allongé*
 - 2M déficit du FvW plaquettaire
- Réponse variable au DDAVP

vWD: Type III

- Absence ou déficit profond de synthèse du fvW
- Récessif (0,5 - 5cas / 1 million)
- Tendance hémorragique spontanée (hémarthroses)
- Pas de réponse au DDAVP

vWD: Prévention et traitement des hémorragies I

- DDAVP (Minirin)
 - Analogue synthétique de la vasopressine libère du vWF et du FVIII
 - Efficacité dépend du sous-type de défaut
 - Inefficace dans le type III
 - Contre-indiquée dans le type 2B (thrombopénie)
 - Après administration du DDAVP: 0.3 µg/Kg (Max 20 µg)
 - 1 heure avant l'intervention
 - 1/2 vie du vW libéré est de 6 heures
 - La correction du TS est brève
 - Les taux de vWF et FVIII sont multipliés par 5
 - Possibilité de répéter l'injection toutes les 12 heures: tachyphylaxie
 - Restriction hydrique

vWD: Prévention et traitement des hémorragies II

Tableau 2.V. Efficacité de la dDAVP dans les différents types de maladie de Willebrand (d'après Mannucci, 2001)

Type	Desmopressine
1	Habituellement efficace
2A	Efficacité variable
2B	Généralement contre-indiquée
2M	Efficacité variable
2N	Efficace mais réponse très brève
3	Inefficace

vWD: Prévention et traitement des hémorragies III

- Traitements substitutifs
 - Réservé aux patients pour lequel DDAVP est inefficace ou contrindiqué
 - Dérivé plasmatique purifié de vWF/FVIII
 - 40-60 UI/Kg en 1^{ère} injection puis 40-80 UI/Kg
 - A répéter SN toutes les 12-24 heures
- Autres mesures:
 - Eviction des AINS Cox 1
 - Acide Tranexamique



	Willebrand	Hémophilie A
Controle Génétique	Dominant autosomique	Récessif lié à X
Synthèse	endothélium mégacaryocyte	Foie
PM	1 million	260 000
Role in vivo	Hémostase primaire	coagulation
Activité biologique	TS agreg plaquettaire	TCA
TS	↗	normal
plaquettes	Normales (sauf le 2B)	normales
TCA	↗	↗
VIIIc	déficit modéré	↘
VIII Ag	↘ (sauf le 2N)	normal
VIIIvw	↘ (sauf le 2N)	normal

Autres déficits constitutionnel en
facteurs de la coagulation

Autres déficits constitutionnel en facteurs de la coagulation I

- Déficit en F VII
 - Pas exceptionnel: 1/ 500 000 habitant
 - Prévalence incertaine car certains déficits sévères sont paucisymptomatiques
 - ❖ Phénotype mal corrélé au taux plasmatique
 - ❖ Bonne tolérance aux gestes invasifs
 - Expression clinique analogue à l'hémophilie
 - Allongement du TQ et TCA normal
 - Traitement anticoagulant
 - Hypovitaminose K
 - Sepsis sévères
 - Novoseven
 - Alternative: PPSB ou PFC

Autres déficits constitutionnel en facteurs de la coagulation II

- Déficit en F X
 - Rare: 1/ 1 000 000 habitants
 - Variants moléculaires induisant une discordance entre le taux et le phénotype
 - Syndrome hémorragique très sévères et se manifestant très tôt: GI, hématurie
 - Allongement du TCA et du TQ
 - Anomalie du fibrinogène, déficit en F II, F V ou F X
 - Insuffisance hépato-cellulaire
 - Amylose
 - PPSB: 20-40 UI/Kg
 - 10 ml de solution reconstituée contient 400 UI de F X
 - 1 UI/Kg de F X majore le taux plasmatique de 1.7%
 - Un taux circulant de 15 % semble suffir
 - ½ vie de 40 heures, donc 1 seule injection quotidienne suffit
 - Alternative: PFC 15-20 ml/Kg

Autres déficits constitutionnel en facteurs de la coagulation III

- Déficit en F II
 - Rarissime: 1/ 2 000 000 habitants
 - Absence de F II est létale
 - Manifestations hémorragiques non spécifiques mais grave
 - Allongement du TQ et du TCA
 - Déficit acquis dans les SAPL
 - PPSB
 - 10 ml de solution reconstituée contient 370 UI de F II
 - 1 UI/Kg de F II majore le taux circulant de 2%
 - Taux cible: 20-30 %
 - $\frac{1}{2}$ vie de 72 heures, donc 1 injection quotidienne voire tous les 2 jours suffit

Autres déficits constitutionnel en facteurs de la coagulation IV

- Déficit en F V
 - Rare: 1/ 1 000 000
 - Variants moléculaires fréquents (25%)
 - Une particularité du F V est sa présence dans les plaquettes
 - Hémarthrose fréquente (para-hémophilie de Owren)
 - Allongement du TQ et TCA (Allongement du TS)
 - Anticorps anti-V acquis (pancréatite, K, Sepsis, Aminosides)
 - Traitement problématique
 - Ni concentré, ni complexe coagulant
 - Seule possibilité: PFC 15-20 ml/Kg
 - Taux visé de 10-20%
 - $\frac{1}{2}$ vie de 36 heures, donc 1 injection/jour suffit
 - Attention à la surcharge volémique
 - Transfusion plaquettaire

Autres déficits constitutionnel en facteurs de la coagulation V

- Déficit en F V et F VIII
 - Rare, 1/ 1 000 000 habitants
 - Mutation du gène ERGIG situé sur le chromosome 18 codant une protéine intervenant dans le transport intracellulaires des F V et VIII
 - Taux modérément abaissés: 5-20%
 - Syndrome hémorragique modéré
 - Allongement du TQ et TCA
 - Traitement: PFC
 - La durée de $\frac{1}{2}$ vie du F VIII est plus courte que celle du F V, nécessitant 2 injections par jour

Autres déficits constitutionnel en facteurs de la coagulation VI

- Déficit en F XI
 - Le moins rare: 1/ 100 000 habitants
 - Juif Ashkénase
 - Très rares hémorragies spontanées
 - En cas de chirurgie, le taux plasmatique est peu prédictif des complications hémorragiques même pour des taux de 35-50%
 - Allongement TCA et TQ normal
 - Déficit en F VIII, F IX, VII, F XII (non hémorragipare)
 - Anticoagulant lupique
 - Novoeleven non disponible
 - PFC à dose modérée: 5 ml/Kg

Autres déficits constitutionnel en facteurs de la coagulation VII

- Déficit en Fibrinogène
 - Expression variable en fonction de la nature du déficit
 - Allongement TQ et TCA, allongement du TT
 - Anomalies acquise du fibrinogène
 - Insuffisance hépato-cellulaire
 - CIVD
 - Concentré plasmatique de fibrinogène (rare)
 - 100 ml contient 1.5 g de fibrinogène
 - (taux visé – taux basal)/poids x 0.04
 - 0.5 à 0.8 g/Kg toutes les 48 heures pour obtenir une valeur supérieure à 1 g/Kg
 - PFC 15-20 ml/Kg

Autres déficits constitutionnel en facteurs de la coagulation VIII

- Déficit en F XIII
 - Syndrome hémorragique grave
 - 80% des cas se découvrent par hémorragie au niveau du cordon
 - Risque de décès périnatal élevé (sg inta-crânien)
 - Aucun test usuel d'hémostase n'est modifié
 - Thromboélastogramme utile mais abandonné
 - Doser le F XIII face à une histoire évocatrice malgré un bilan négatif
 - Purpura rhumatoïde
 - RCUH
 - Concentré de F XIII non commercialisé
 - PFC (1/2 vie longue: 10 jours)

Autres déficits constitutionnel en facteurs de la coagulation IX

- Autres déficits non hémorragipares
 - Allongement parfois important du TCA sans diathèse hémorragique
 - Déficit en F XII
 - Déficit en prékallicréine
 - Déficit en kininogène de haut poids moléculaire